



TITLE:

限局性尿管・膀胱アミロイドーシスに対するDimethyl sulfoxide(DMSO)の経皮的吸収療法が奏効した1例

AUTHOR(S):

加藤, 祐司; 須江, 洋一; 藤井, 敬三; 沼田, 篤; 八竹, 直

CITATION:

加藤, 祐司 ...[et al]. 限局性尿管・膀胱アミロイドーシスに対するDimethyl sulfoxide(DMSO)の経皮的吸収療法が奏効した1例. 泌尿器科紀要 2000, 46(6): 421-424

ISSUE DATE:

2000-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114295>

RIGHT:

限局性尿管・膀胱アミロイドーシスに対する Dimethyl sulfoxide (DMSO) の経皮的 吸収療法が奏効した1例

北見赤十字病院泌尿器科 (科長: 藤井敬三)

加藤 祐司, 須江 洋一, 藤井 敬三

旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任: 八竹 直教授)

沼田 篤, 八竹 直

LOCALIZED AMYLOIDOSIS OF THE URETER AND BLADDER TREATED EFFECTIVELY BY OCCLUSIVE DRESSING TECHNIQUE THERAPY USING DIMETHYL SULFOXIDE: A CASE REPORT

Yuji KATO, Youichi SUE and Hiromitsu FUJII

From the Department of Urology, Kitami Red-Cross Hospital

Atsushi NUMATA and Sunao YACHIKU

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

We report here the first case of localized amyloidosis of the ureter and bladder to be treated effectively by occlusive dressing technique therapy using dimethyl sulfoxide. The patient was a 48-year-old woman whose chief complaint was macrohematuria and right back pain. Ultrasound sonography demonstrated right hydronephrosis and an intravesical mass in the region of the right ureteral orifice. Retrograde pyelography revealed severe stricture of the right lower ureter. Cystoscopy demonstrated a yellow submucosal tumor around the right ureteral orifice. We suspected urinary tract amyloidosis, and transurethral biopsy and resection of the intravesical mass were performed under right ureteral stenting. Histopathological diagnosis was amyloidosis. There was no evidence of systemic amyloidosis.

To treat residual amyloidosis of the ureter and bladder, we performed occlusive dressing technique therapy using dimethyl sulfoxide every day. After 6 months of therapy, the right hydronephrosis disappeared, and there was no evidence of a recurrence of amyloidosis. We concluded that this therapy was very effective and safe for urinary tract amyloidosis.

(Acta Urol. Jpn. 46: 421-424, 2000)

Key words: Localized amyloidosis, Dimethyl sulfoxide (DMSO), Occlusive dressing technique (ODT)

緒 言

限局性尿管・膀胱アミロイドーシスは比較的稀な疾患であり、膀胱アミロイドーシスに対しては内視鏡的切除術や dimethyl sulfoxide (以下 DMSO) の膀胱内注入療法が施行されているが、尿管アミロイドーシスは診断が難しく、尿管腫瘍として手術的に治療されていることが多い。今回われわれは限局性尿管・膀胱アミロイドーシスに対し、DMSO の経皮的吸収療法を行い、奏効例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 48歳, 女性

主訴: 右背部痛, 肉眼的血尿

現病歴: 1997年1月23日, 下腹部不快感を主訴に当科初診。尿沈渣にて軽度の膿尿を認め、急性膀胱炎として治療。以後受診せず。1998年1月13日, 右背部鈍痛および肉眼的血尿を主訴に当科を受診した。尿沈渣にて血膿尿を認めた。右急性腎盂腎炎を疑い、当科入院となった。膀胱鏡検査にて右尿管口周囲に黄色の隆起性病変を認め、膀胱アミロイドーシスを疑い粘膜生検を施行するも、組織学的には確定診断には至らなかった。その後、外来にて経過観察していたが、9月10日の膀胱鏡検査にて隆起性病変の増大傾向を、IVPにて右水腎症を認めたため、10月5日当科再入院となった。

既往歴: 20歳代に慢性関節リウマチの診断。プレドニゾロン 3 mg/日, メソトレキセート 50 mg/週の内服をしている。1996年, 子宮筋腫の診断で子宮および

左卵巣摘出術を受けている。

入院時現症：身長 151.6 cm, 体重 55.8 kg, 血圧 107/68 mmHg, 脈拍66/分, 整。巨舌症, 関節の変形などを認めず。

一般検査所見：末梢血生化学検査：WBC 6,270/ μ l, RBC $431 \times 10^4/\mu$ l, Hb 13.1 g/dl, Ht 40.5%, Plt $30.2 \times 10^4/\mu$ l, TP 7.5 g/dl, GOT 31 IU/l, GPT 27 IU/l, ALP 160 IU/l, LDH 358 IU/l, T-Bil 0.7 mg/dl, BUN 12.3 mg/dl, Cr 0.5 mg/dl, Na 140 mEq/l, K 4.0 mEq/l, Cl 102 mEq/l, CRP 2.75 mg/dl (2+)

蛋白分画：Alb 58.8%, α_1 2.5%, α_2 8.0%, β 8.5%, γ 22.2%, A/G 比1.43. 軽度の炎症所見以外に異常を認めない。尿所見：比重1.022, pH 6.5, 蛋白(-), 糖(-), ケトン体(-), 尿潜血(±), 赤

血球 1~4/hpf, 白血球 1~4/hpf, 上皮 1~4/hpf. 尿細胞診：class I.

画像診断：胸部X線上異常を認めず。超音波検査：右水腎症を認め、右下部尿管の肥厚と膀胱内に連続する隆起性病変を認めた (Fig. 1). IVP：右水腎症を認め、右下部尿管は描出されなかった (Fig. 2). 以上の検査所見より尿管・膀胱アミロイドーシスを疑い、1998年10月6日、右逆行性腎盂造影、右尿管ステント留置、経尿道的膀胱生検および切除術を行った。

手術所見：右逆行性腎盂造影では、右尿管口から腸骨動脈交叉部まで及ぶ尿管内腔の高度な狭窄を認めた (Fig. 3). 膀胱鏡検査では右尿管口周囲から膀胱三角部の正中を越えて易出血性、黄色の隆起性病変を認めた。右尿管ステントを留置後、膀胱病変を採取し、右尿管口を温存しつつ隆起性病変を可及的に切除した。

病理組織学的所見：HE 染色では膀胱粘膜下を中心に好酸性物質が広汎に沈着しており、Congo Red で陽性に染色された。偏光顕微鏡にて Congo Red 陽性部の一部に明瞭な黄緑色の偏光像を認めた (Fig. 4). 腫瘍性病変は認めなかった。以上より膀胱アミロイ

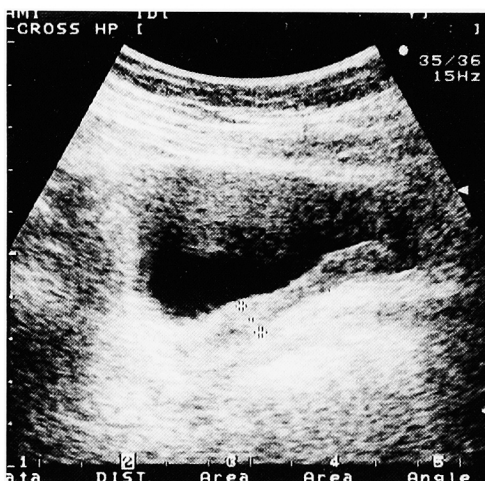


Fig. 1. Ultrasound sonography revealed a intravesical mass in the region of the ureteral orifice.

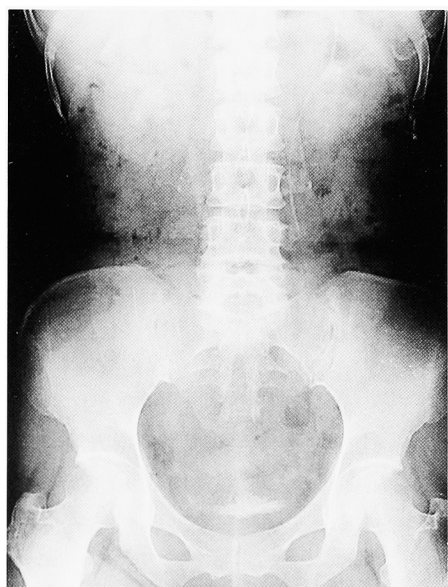


Fig. 2. Intravenous pyelogram showed right hydronephrosis.

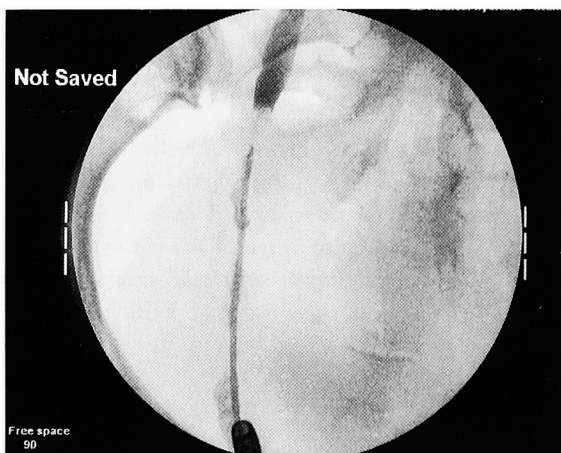


Fig. 3. Retrograde pyelogram showed severe stricture of the right lower ureter.

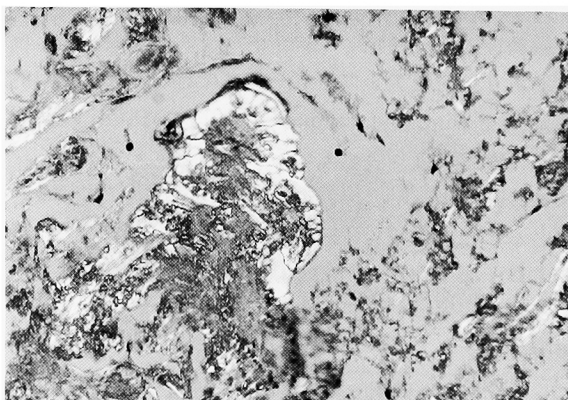


Fig. 4. Polarized light microscopic observation on the Congo-Red-stained specimen shows specific green birefringence in the submucosal deposit.

ドーシスと診断された。右下部尿管の病変も膀胱病変と連続性があり, 尿管・膀胱アミロイドーシスと診断した。

臨床経過: 組織学的にアミロイドーシスと診断されたため, 全身性変化の有無を検索した。前述のごとく巨舌症などのアミロイドーシスの身体所見に乏しく, 尿中 Bence Jones 蛋白も陰性であった。胃 十二指腸の粘膜生検も施行したが, アミロイドの沈着を認めず, 全身性アミロイドーシスは否定的であった。

残存する尿管および膀胱アミロイドーシス病変に対し, 十分なインフォームド Consent のもと, 1998年10月21日より DMSO による密封包帯療法 (occlusive dressing technique 以下 ODT 療法) を開始した。方法は, 連日就寝前に50% DMSO 溶液約 7 ml をガーゼに浸し, 大腿に貼布, その上からラップで約60分間覆う。この手技を患者に指導し, 退院後も自宅で ODT 療法を継続した。皮膚の軽い発赤, 掻痒感の訴えはあったが, 治療を中止するほどではなかった。血液検査上も特に異常を認めなかった。ODT 療法開始後約 6 カ月を経過し, 右下部尿管の通過性評価のため, 1999年 3 月 9 日当科入院し, 右尿管ステントを抜去し, 逆行性腎盂造影を施行した。右尿管口から腸骨動脈交叉部まで狭窄は残存するが, 治療前と比較して不整像は改善し, 尿の通過性も良好であった。また膀胱鏡上, 病変切除部位に再発を疑わせる所見はなく, 右尿管口の形態もほぼ正常に復していたので, 尿管ステントを再留置せず退院した。ステント抜去後の DIP では, 右水腎症を認めず下部尿管の通過性は良好であった (Fig. 5)。ODT 療法開始後, 約 1 年を経過した現在も隔日で ODT 療法を継続中だが, 尿所見は正常で右水腎症の再発はない。

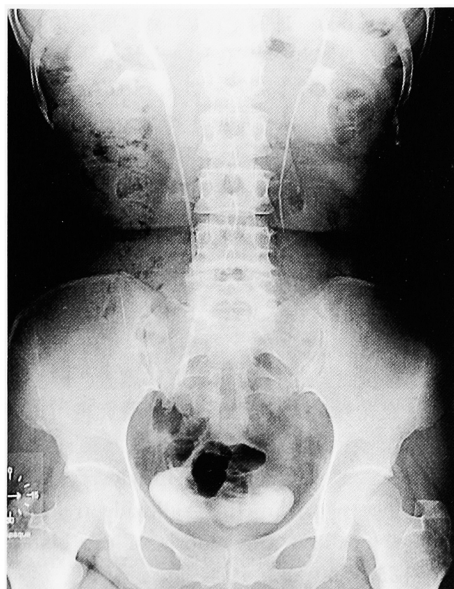


Fig. 5. DIP. Right hydronephrosis disappeared after 6 months of the therapy.

考 察

アミロイドーシスは線維構造をもつ特異な蛋白「アミロイド」の細胞外沈着を本態とする原因不明の代謝疾患である。本邦においてアミロイドーシスは, 1993年に厚生省特定疾患調査研究班により発表された新分類で全身性と限局性に大別され, さらに各々が細分されている¹⁾。自験例は慢性関節リウマチに合併して発症しており, 反応性 AA アミロイドーシス (旧分類では続発性アミロイドーシス) に分類される。しかし, 胃 十二指腸粘膜生検ではアミロイドの沈着を認めず, 全身性変化は否定され, 限局性アミロイドーシスとした。アミロイドーシスの診断には免疫染色が有用であるが, 自験例では抗体が入手できず免疫染色は行わなかった。しかし, AA 蛋白は過マンガン酸カリウムで前処理すると Congo Red による染色性を失うという性質があり¹⁾。反応性 AA (続発性) アミロイドーシスの診断は可能である。同処理をしなかったのは反省すべき点である。

尿路限局性に発症するアミロイドーシスは比較的稀であり, その大部分は膀胱に発症する。限局性膀胱アミロイドーシスは, 本邦では45例報告されている²⁾。一方, 限局性尿管アミロイドーシスも稀である。過去に栗倉ら³⁾が集計した21例とその後報告された5例⁴⁻⁸⁾を自験例も含めて集計し表にした (Table 1)。尿管アミロイドーシスの多くは, 肉眼的血尿, 側腹部痛を主訴とすることが多く, 大半が尿管腫瘍と診断されている。術前の正診例は27例中6例にすぎず, 診断の難しさが示唆される。しかし, 尿管鏡を用いた生検例や術中迅速病理による診断例もあり, 悪性所見に乏しい症例では粘膜生検, 術中迅速病理検査を積極的に行うべきと考えられた。

尿管アミロイドーシスの治療は, 腎尿管全摘が施行された症例が約半数を占める。他に尿管部分切除術とその再建方法として尿管端々吻合, 膀胱尿管新吻合が多く, 自家腎移植⁹⁾, 回腸尿管造設¹⁰⁾などの報告もある。

DMSO は分子量78.13の dipolar な溶媒である。

Table 1. Localized amyloidosis of the ureter in Japan

性 別	男性 9 例, 女性 18 例
年 齢	19-82 歳 (平均 56.9 歳)
患 側	右 10 例, 左 17 例
発生部位	上部 3 例, 中部 5 例, 下部 18 例, 全域 1 例
主 訴	血尿 12 例, 側腹部・背部痛 13 例, 発熱 1 例, 下肢の腫脹 1 例
術前診断	尿管腫瘍 16 例, 尿管狭窄 5 例, アミロイドーシス 6 例
治 療 法	腎尿管全摘除術 11 例, 尿管部分切除術 12 例, 生検のみ 1 例, 尿管ステント留置 1 例, DMSO 局注 1 例, DMSO ODT 療法 1 例

薬理作用として浸透促進作用、局所麻酔作用、鎮静作用、抗炎症作用などがある。その浸透作用は特徴的で皮膚 barrier から迅速に高濃度で通過するが、組織障害はないとされる。90% DMSO 溶液をヒト皮膚に塗布した場合、5分後に血中に認め、4～6時間で最高血中濃度が得られ、この plateau は36～72時間続くと言われている¹¹⁾

1976年 Osserman, Isobe らにより、アミロイドーシスに対する DMSO の有効性が報告されて以来¹²⁾、内服、皮膚への塗布療法、注腸療法などが試みられ、その有用性が認められている。尿路アミロイドーシスに対する DMSO の ODT 療法の報告は調べ得た範囲では皆無である。ODT 療法を施行する際、DMSO の dose の設定は、ガーゼが十分に DMSO で浸される量を適量とした。この量は約 7 ml であり、高杉らの報告¹³⁾とほぼ同じであった。DMSO 療法の副作用としては一般に内服では嘔気、嘔吐や肝機能障害など、塗布療法では塗布部位の発赤、水疱、掻痒感などを認める¹⁴⁾ また、その特有なガーリック様の臭気のため患者が敬遠してしまう場合もある。塗布療法の利点は、副作用が軽微であることで、自験例も治療の中断を余儀なくされるような副作用はなかった。長期間の治療を要する本疾患ではこれは非常に重要な意味を持つ。

膀胱アミロイドーシスに対しては、すでに本邦においても DMSO の膀胱内注入療法が確立されているが¹⁵⁾、手技の煩雑さは欠点と思われる。ODT 療法は膀胱療法よりも手技的に簡便であり、患者自身が毎日施行できるという利点がある。単純塗布療法(刷毛などをを用い直接皮膚に塗布する)は一見 ODT 療法よりも手技は簡便に思えるが、その特有の臭気の問題と DMSO 塗布後、溶液が乾燥するまで衣服を着用できないという欠点がある。ODT 療法ではそのような問題は生じず、自験例でも患者に不快感を与えることなく、治療コンプライアンスは良好であった。

今後は尿管のみならず膀胱アミロイドーシスに対しても、ODT 療法を適用してみる価値があると考えている。なお DMSO 療法をいつ終了するかについての定説はない。自験例では現在隔日で治療中だが、今後アミロイドーシス再発の有無を検討しながら、治療間隔を徐々に延ばしていく予定である。

尿路限局性のアミロイドーシスは、1例のみ再発の報告があるが、生命予後は比較的良好である。尿路アミロイドーシスの保存的治療として DMSO の ODT 療法は手技も簡便かつ安全であり、手術治療に踏み切る前にまず試みるべき有効な治療法であると思われる。

結 語

尿管 膀胱アミロイドーシスに対し DMSO によ

る経皮的吸収療法を行い奏効した症例を、文献の考察を加え報告した。

本論文の主旨は第345回日本泌尿器科学会北海道地方会において発表した。

文 献

- 1) 厚生省特定疾患、アミロイドーシス調査研究班(班長 石原得博): 1995年度研究報告書, 厚生省, pp 13-23, 1996
- 2) 森川弘史, 村田浩克, 小田裕之, ほか: 原発性限局性膀胱アミロイドーシスの1例. 泌尿紀要 **44**: 509-512, 1998
- 3) 栗倉康夫, 水谷陽一, 笥 善行, ほか: 限局性尿管アミロイドーシスの1例. 泌尿紀要 **42**: 135-138, 1996
- 4) 常 義政, 松木孝和, 絹川敬吾, ほか: 限局性尿管アミロイドーシスの1例. 臨泌 **52**: 953-955, 1998
- 5) 山田泰司, 日置琢一, 杉村芳樹, ほか: 限局性尿管アミロイドーシスの1例. 泌尿紀要 **44**: 219, 1998
- 6) Hayashi T, Kojima S, Sekine H, et al.: Primary localized amyloidosis of the ureter. Int J Urol **5**: 383-385, 1998
- 7) 八尾昭久, 乃美昌司, 原 勲, ほか: 原発性限局性尿管アミロイドーシスの1例. 泌尿紀要 **45**: 513-514, 1999
- 8) 中達弘能, 藤田次郎, 岡 夏生, ほか: 原発性限局性尿管アミロイドーシスの1例. 西日泌尿 **61**: 648-650, 1999
- 9) 宇佐美隆利, 須床 洋, 鈴木和雄, ほか: 自家腎移植術を施行した限局性尿管アミロイドーシスの1例. 日泌尿会誌 **79**: 2031-2036, 1988
- 10) Tsuji Y, Michinaga S and Ariyoshi A: Ileal ureter: another option for the treatment of localized amyloidosis of the upper urinary tract. J Urol **151**: 999-1000, 1994
- 11) 磯部 敬: DMSO とアミロイドー新しい治療の試み— 日臨 **37**: 3278-3284, 1979
- 12) Osserman EF, Isobe T and Farhangi M: Effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) in the treatment of amyloidosis. In: Amyloidosis. Edited by Wegelius O and Pasternack A. New York: Academic Press, pp. 553-564, 1976
- 13) 高杉 潔: アミロイドーシスの診断と治療. 医学のあゆみ **182**: 647-651, 1997
- 14) 荒木淑郎, 永田仁郎, 池川真一, ほか: DMSO の使用状況と効果に関する追跡調査. 厚生省特定疾患. 原発性アミロイドーシス研究班(班長 螺良英郎): pp 429-433, 1984
- 15) Tokunaka S, Osanai H, Morikawa M, et al.: Experience with dimethyl sulfoxide treatment for primary localized amyloidosis of the bladder. J Urol **135**: 580-582, 1986

(Received on December 6, 1999)
(Accepted on March 27, 2000)